

18/21

Patentdirektorat

Kopierservice

BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND

DEUTSCHES  
PATENTAMT

12

11

Offenlegungsschrift

DE 3302125 A1

- (21) Aktenzeichen: P 33 02 125.2  
 (22) Anmeldetag: 22. 1. 83  
 (43) Offenlegungstag: 26. 7. 84

(51) Int. Cl. 3:

C07D 471/04

C 07 D 495/04

A 61 K 31/445

A 61 K 31/40

DE 3302125 A1

## (71) Anmelder:

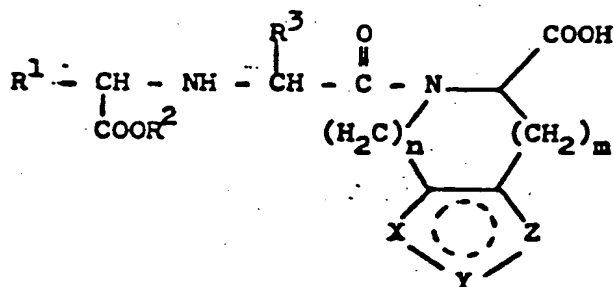
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

## (72) Erfinder:

Schnorrenberg, Gerd, Dr., 6507 Ingelheim, DE; Roos,  
 Otto, Dr., 6501 Schwabenheim, DE; Lösel, Walter,  
 Dr.; Wiedemann, Ingrid, Dr., 6535 Gau-Algesheim,  
 DE; Gaida, Wolfram, Dr., 6507 Ingelheim, DE;  
 Hoefke, Wolfgang, Dr., 6200 Wiesbaden, DE

## (54) Aminosäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Aminosäure-Derivate der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,

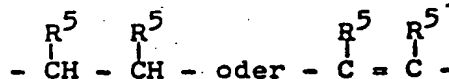
R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

n und m jeweils 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus n und m 1 oder 2 ist,

X, Y und Z Sauerstoff, Schwefel, NR<sup>4</sup>, CR<sup>5</sup>, CHR<sup>5</sup>,



bedeutet, mit der Maßgabe, daß nur einer der Reste X, Y und Z Sauerstoff, Schwefel,



und ein oder zwei der Reste X, Y und Z NR<sup>4</sup> bedeuten können,

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder zusammen mit einem vicinal stehenden Rest R<sup>5</sup> einen Phenylring bedeutet und deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Die neuen Aminosäure-Derivate besitzen eine langanhaltende, blutdrucksenkende Wirkung, die auf einer Hemmung des Angiotensin I Converting Enzyms beruht.

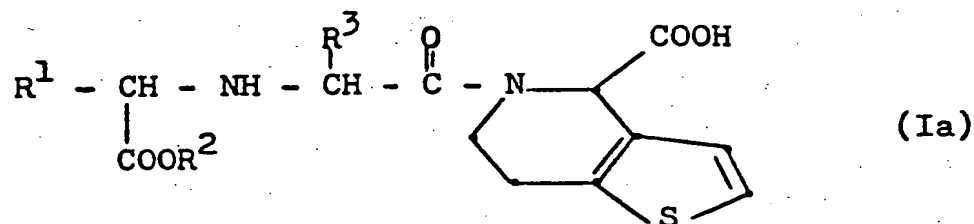
L 3302125 A1

$R^4$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

$R^5$  Wasserstoff oder zusammen mit einem vicinal stehenden Rest  $R^5$  einen Phenylring bedeutet und deren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß alle Asymmetriezentren in der L-Form vorliegen.

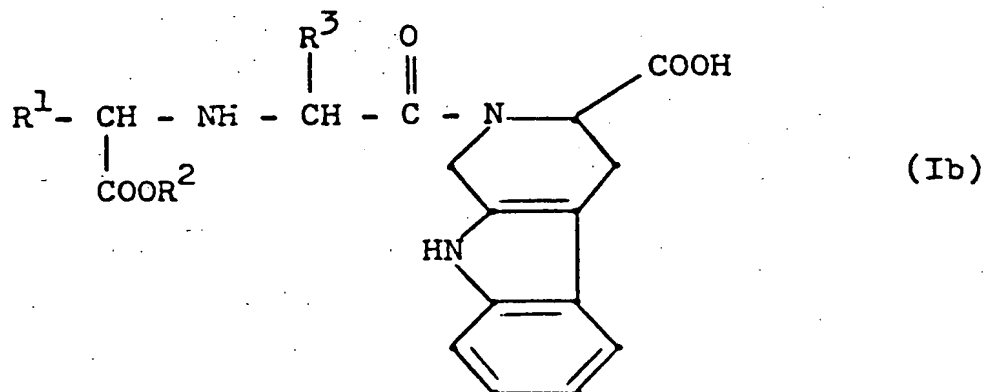
3. Aminosäure-Derivate der allgemeinen Formel



in der die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen sowie deren Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß alle Asymmetriezentren in der L-Form vorliegen.

5. Aminosäure-Derivate der allgemeinen Formel



4  
24

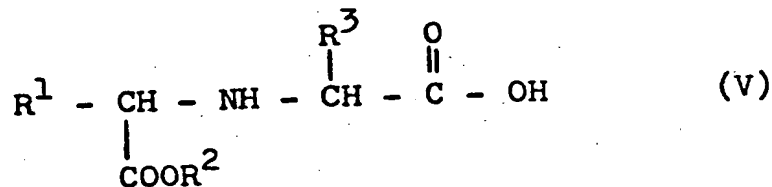
in der  $R^1$ ,  $R^2$  und U die oben angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt, oder daß man

- b) ein  $\alpha$ -Oxocarbonsäure-Derivat der allgemeinen Formel

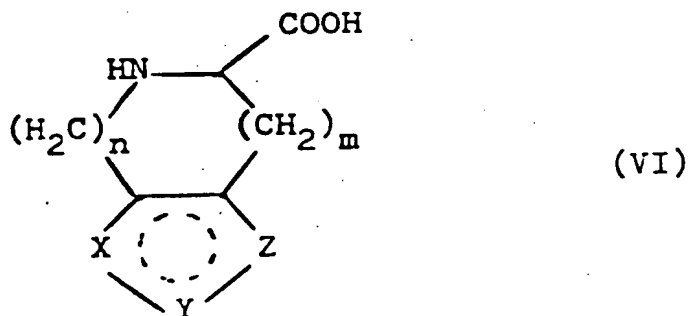


in der  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III ( $U = NH_2$ ) zum entsprechenden Imin umgesetzt und dieses reduziert, oder daß man

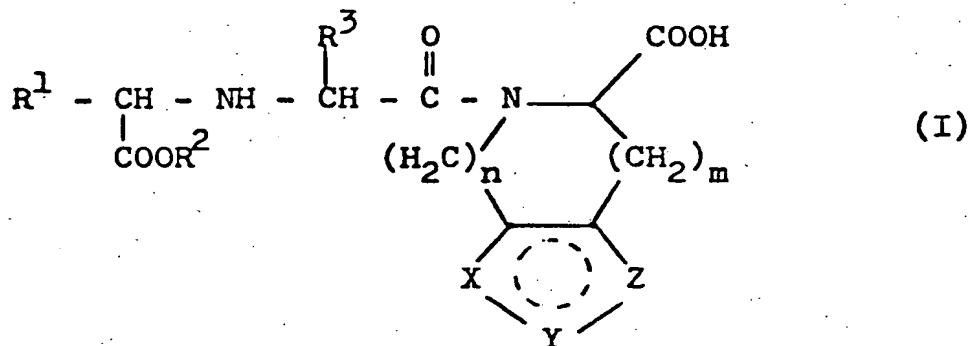
- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Aminosäure der allgemeinen Formel



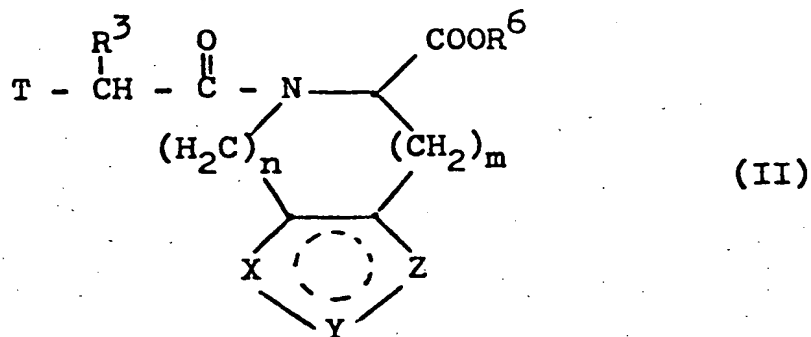
Gegenstand der Erfindung sind Aminosäure-Derivate der allgemeinen Formel I und deren Salze sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre pharmazeutischen Zusammensetzungen und ihre Anwendung als Arzneimittel.



In dieser Formel bedeuten:

- $\text{R}^1$  Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,
- $\text{R}^2$  Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,
- $\text{R}^3$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- $n$  und  $m$  jeweils 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus  $n$  und  $m$  1 oder 2 ist,
- $\text{X}$ ,  $\text{Y}$  und  $\text{Z}$  Sauerstoff, Schwefel,  $\text{NR}^4$ ,  $\text{CR}^5$ ,  $\text{CHR}^5$ ,
- $\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{R}^5 \\ | \quad | \\ -\text{CH} - \text{CH}- \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{R}^5 \\ | \quad | \\ -\text{C} = \text{C}- \end{array}$ , mit der Maßgabe, daß nur einer der Reste  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$  und  $\text{Z}$   $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,
- $\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{R}^5 \\ | \quad | \\ -\text{CH} - \text{CH}- \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{R}^5 \\ | \quad | \\ -\text{C} = \text{C}- \end{array}$  und ein oder zwei der Reste  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$  und  $\text{Z}$   $\text{NR}^4$  bedeuten können,
- $\text{R}^4$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

a) Durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

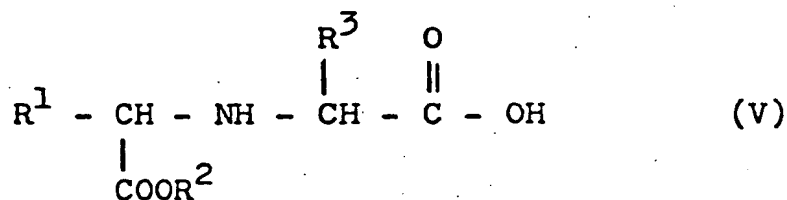


in denen

T eine nucleofuge Gruppe und  
 U eine Aminogruppe oder umgekehrt T eine Amino-  
 gruppe und U eine nucleofuge Gruppe,  
 $\text{R}^6$  Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlen-  
 stoffatomen, eine Benzylgruppe oder eine  
 Trimethylsilylgruppe bedeuten und die Reste  
 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , n, m, X, Y und Z die oben angeführte  
 Bedeutung besitzen.

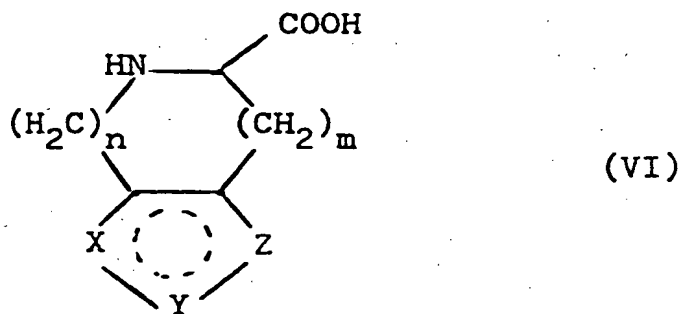
Durch Abspaltung von  $R^6$  nach den üblichen Verfahren, wie beispielsweise geschildert, werden die Endprodukte der allgemeinen Formel I erhalten.

- c) Ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel V



worin

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung mit einer Aminosäure der Formel VI



worin

die Reste X, Y und Z sowie n und m die oben angegebene Bedeutung haben, beziehungsweise durch Umsetzung mit einem Ester einer Verbindung der allgemeinen Formel VI ( $R^6$  anstelle von Wasserstoff).

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI können, je nach Bedeutung der Reste X, Y und Z, erhalten werden beispielsweise durch Umsetzung von

- a) Tryptamin und Glyoxylsäure  
(B. T. Ho et al, J. Pharm. Sci. 57, 269-274 (1968))
- b) Thiophen-2-ethylamin und Glyoxylsäure  
(J. P. Moffrand, Heterocycles 16, 35-37 (1981))
- c) Tryptophan und Formaldehyd  
(D. G. Harvey et al, J. Chem. Soc. 1941, 153-159)
- d) Histidin und Formaldehyd  
(M. Cain et al, Heterocycles 19, 1003-1007 (1982))

Bei den vorstehend beschriebenen Verfahren können die Ausgangsverbindungen in Form ihrer racemischen Gemische, ihrer Diastereomeren oder Enantiomeren vorliegen. Liegen die racemischen Gemische vor, können aus den Reaktionsprodukten nach den üblichen Verfahren wie fraktionierte Kristallisation oder chromatographische Verfahren die sterisch einheitlichen Formen angereichert oder rein erhalten werden.

N-[N-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl]-L-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure

Die neuen Endprodukte der allgemeinen Formel I besitzen eine starke, langanhaltende blutdrucksenkende Wirkung. Diese beruht auf einer Hemmung des Angiotensin I Converting Enzyms und damit einer Blockierung der Bildung des Vasokonstriktors Angiotensin II aus Angiotensin I. Darüber hinaus wirken die neuen Verbindungen hemmend auf das für den Bradykininabbau verantwortliche Enzym Kininase II, das als identisch mit dem oben genannten Converting Enzym gilt. Da Bradykinin eine gefäßerweiternde Wirkung besitzt, wird der blutdrucksenkende Effekt durch diese zusätzliche Wirkung verstärkt. Die durch Bradykinin erzeugte Blutdrucksenkung an normalen Ratten wird durch die neuen Verbindungen verstärkt.

Die Anwendung kann intravenös, subkutan oder peroral erfolgen. Die Dosierung bei peroraler Gabe liegt bei 20 - 200 mg je Einzeldosis. Bei intravenöser Gabe oder bei gleichzeitiger Verabreichung mit Diuretika ist eine Herabsetzung der Dosis angebracht.

Für die Anwendung in der Therapie werden die neuen Verbindungen mit üblichen pharmazeutischen Füll- oder Trägerstoffen, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Dickungs- oder Verdünnungsmitteln gemischt.



Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure und unter Zugabe geeigneter Lösungsvermittler hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die einen oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatine kapseln einkapselt.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung:

14 18

Beispiel 2N-[N-(1-Methoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-alanyl]-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-7-carbonsäure

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 10,8 g 4,5,6,7-Tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-7-carbonsäure in 60 ml 1 n Natronlauge werden gleichzeitig 10,4 g 2-Brompropionylchlorid und 30 ml 2 n Natronlauge getropft und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Essigester extrahiert, die wäßrige Phase mit 2 n HCl angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Essigester verrieben und abgesaugt. Die farblosen Kristalle (13,3 g) werden in 80 ml wasserfreiem Dimethylformamid mit 9,6 g 2-Amino-4-phenylbuttersäuremethylesterhydrochlorid, 0,8 g Kaliumjodid und 8,4 g Triethylamin 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dimethylformamid wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Essigester gelöst, mit Wasser,  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan, Methanol, Essigester (100 : 1 : 10)).

Man erhält 11,3 g (= 63 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloses Öl.

MS:  $m/e = 430 (M^+)$ , 412, 327

Beispiel 4N-[N-(L-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl]-L-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-carbonsäure

40,6 g 2-Brom-4-phenylbuttersäureethylester werden mit 14,6 g L-Alanin-tert.-butylester und 20 g Triethylamin in 200 ml wasserfreiem Dimethylformamid bei Raumtemperatur gerührt. Es wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Toluol, Essigester, Ameisensäure (9 : 5 : 1)), wobei Trennung der Diastereomeren auftritt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird die entsprechende Fraktion mit 50 ml 1 n HCl in Eisessig 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird im Vakuum eingedampft und mit Ether verrieben, 12,5 g (= 45 % d.Th.) farblose Kristalle. Diese werden mit 12,2 g 2,3,4,9-Tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-carbonsäure-tert.-butylester, 6 g 1-Hydroxybenzotriazol und 9,3 g Dicyclohexylcarbodiimid in 100 ml Dimethylformamid 30 Minuten bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Harnstoff wird abfiltriert, Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan, Essigester (3 : 1)). Dabei tritt Trennung der Diastereomeren ein. Die entsprechende Fraktion wird mit 50 ml 1 n HCl in Eisessig 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, Eisessig abgedampft und der Rückstand mit Toluol nachgedampft. 7 g (= 30 % d.Th.) des Hydrochlorids der Titelverbindung werden so erhalten.

Pharmazeutische Anwendungsbeispielea) Dragees

1 Drageekern enthält:

Wirkstoff gemäß Anspruch 1	100,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Gelatine	3,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	<hr/>
	200,0 mg

Herstellung:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10%igen wäßrigen Gelatine-lösung durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite granuliert, bei 40°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und verpreßt. Die so erhaltenen Kerne werden in üblicher Weise mit einer Hülle überzogen, die mit Hilfe einer wäßrigen Suspension von Zucker, Titandioxyd, Talkum und Gummi arabicum aufgebracht wird. Die fertigen Dragees werden mit Bienenwachs poliert.

20 24

d) Kapseln

Wirkstoff gemäß Anspruch 1	100,0 mg
Milchzucker	250,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Talk	10,0 mg
	<hr/>
	400,0 mg

Herstellung:

Wirkstoff, Milchzucker und Maisstärke werden zunächst in einem Mischer und dann in einer Zerkleinerungsmaschine vermengt. Das Gemisch wird nochmals in den Mischer gegeben, gründlich mit dem Talk vermengt und maschinell in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

e) Suppositorien

Wirkstoff gemäß Anspruch 1	0,1 g
Kakaobutter (Fp. 36-37°C)	1,6 g
Carnaubawachs	0,1 g
	<hr/>
	1,8 g

Herstellung:

Kakaobutter und Carnaubawachs werden geschmolzen, gründlich vermengt und auf 45°C abgekühlt. In diese Masse wird der feinpulverisierte Wirkstoff eingerührt. Anschließend wird die Mischung in leicht vorgekühlten Suppositorienformen geeigneter Größe gegossen und abkühlen gelassen.